Aus der Paediatrischen Universitäts-Poliklinik, München
Vorstand: Geheimer Medizinalrat Professor Dr. C. SEITZ.

Über den Jodgehalt innerer Organe nach peroraler Zufuhr verschiedenartig gebundenen Jodes.

Mit experimentellen Beiträgen zur Frage der Speicherung von als Jodkali und als Jodtropon zugeführtem Jod in inneren Organen von Kaninchen.

Auszug aus der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung

der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Iwan Dentscheff
aus Suchindol/Bulgarien

München, im Frühjahr 1927.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Gedruckt mit Genehmigung der mediz. Fakultät der Universität München.

Referent: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. C. Seitz.

Die Erkenntnis, daß die Schilddrüse den Gesamthaushalt des Jodes beherrscht, wesentlich zu Gunsten der Produktion ihres eigenen Hormones, führte in neuerer Zeit zu ausgedehnten Untersuchungen bei Menschen, Tieren und Pflanzen zur Frage des Jodstoffwechsels und zur Frage der allgemeinen Stoffwechselwirkungen des Schilddrüsenhormones. Mehrfach wurde versucht festzustellen, ob und in welcher Menge ein eventuell als Teil des Schilddrüsenhormones erkennbares Jod auch in anderen Organen und in den Säften des Körpers nachzuweisen ist.

Bei den Untersuchungen über den Jodgehalt der Organe nach Eingabe einer bestimmten Jodmenge ging man vielfach von therapeutischen Überlegungen aus. Besonders wichtig waren diese Untersuchungen im Hinblick auf die Tuberkulose und Syphilis geworden. — Daß die Schilddrüse normalerweise Jod in organischer Bindung enthält, wurde zum ersten Male durch die Entdeckung Baumanns 1895 nachgewiesen. Das Jod kommt nach seiner Angabe anscheinend auch in den meisten anderen Organen vor, jedoch bloß in kleinsten Mengen, die von dem Jodgehalt der Schilddrüse um ein Vielfaches übertroffen werden. Herzfeld und Klinger und andere anerkennen das Jod sogar überhaupt nur als für die Schilddrüse reserviert. Für die Höhe des individuell sehr verschiedenen Jodgehaltes dieser Drüse ist unter normalen Verhältnissen fast ausschließlich die exogene Jodzufuhr maßgebend, wenn auch zur Deckung des Bedarfes an sich geringe Jodmengen ausreichend sind. — Nach Baumann sinkt bei dauernder Fleischernährung von Hunden der Jodgehalt der Schilddrüse auf ein Minimum, dagegen steigt er bei Hundekuchennahrung, welche mit jodhaltigen Zuckerrüben versetzt ist, wieder auf. —

Bourcet untersuchte 3 Kaninchen auf ihren Jodgehalt. Im Blute konstatierte er 0,025 mg pro kg, fand aber auch das Jod in fast allen Organen (Augapfel,

Fettgewebe, Harnblase und Pankreas waren jodfrei). Bei einem Hunde erwiesen sich Blut und Leber als jodarm. Am meisten Jod war immer, ebenso wie beim Menschen, in der Schilddrüse zu finden. Justus behauptet, daß das Jod in fester Bindung zum normalen Bestand von allen tierischen und pflanzlichen Zellen gehöre und im Zellkern vorhanden sei.

Am meisten Jod fand er im Thymus, Lymphdrüsen und Schilddrüse. Diese und die späteren Untersuchungen gehen im Grunde auf die Arbeiten von Chatin zurück, der die Meinung vertreten hatte, der endemische Kropf lasse sich durch fortgesetzte Einfuhr kleiner Jodmengen verhüten. Er glaubte in fast allen Naturprodukten Jod nachgewiesen zu haben. Chatin war überzeugt, daß auch die Luft Jod enthalten müsse, ebenso wie auch das Regenwasser. Die Annahme Chatins, der Mangel an Jod müsse vornehmlich schuld sein an Kropf und Kretinismus, wurde von anderer Seite nicht als erwiesen betrachtet. Die Unvollkommenheiten der Methodik hinderten ganz zuverlässige Resultate zu erhalten.

v. Fellenberg und seine Mitarbeiter Geilinger und Schweizer, auf deren zahlreiche und eingehende Untersuchungen man sich gegenwärtig vornehmlich stützen muß, begannen ihre Arbeiten mit einer eingehenden Prüfung der Methodik. v. Fellenberg modificierte die Reaktion von Eggenberger auf jodierte Salze, verwendete zur Bestimmung des Jodes in künstlich jodierten Salzen die Winkler'sche Titration und vervollkommnete die gesamte Methodik. Die gefundenen Mengen werden in γ ($1\ \gamma = 1000000$ gr.) angeführt. Baumanns Verfahren bestand im Wesentlichen aus einer Veraschung der zerkleinerten Substanz und Extraktion der Schmelze mit Ausschüttelung in Chloroform. Die quantitativen Bestimmungen geschahen durch colorimetrischen Vergleich mit Chloroformlösung von bekanntem Jodgehalt. Er fand in einem kg getrockneter Drüse in einer ersten Serie (Freiburg i. Br.) Werte von Spuren bis zu 0,9 mg, in der ganzen Drüse 0,22—4,9 mg, bei Personen, die kein Jod als Arzneimittel zu sich genommen hatten. Jodzufuhr steigert diese Werte in kurzer Zeit

erheblich. Die Schilddrüsen Erwachsener von Hamburg, aus einer relativ kropfarmen Gegend, enthielten gut 50% mehr Jod. Schilddrüsen aus Berlin dreimal mehr. Der relative Gehalt von Kröpfen an Jod erwies sich als erheblich kleiner, der absolute kam dem normaler Schilddrüse nahe. In einzelnen Fällen war allerdings gar kein Jod nachzuweisen. In Kolloidkröpfen fand Baumann dagegen viel Jod. Bei 12 in Freiburg geborenen Kindern wurde neunmal gar kein Jod in der Schilddrüse ermittelt, dreimal nur 0,07—0,18 mg; bei 6 Hamburger Kindern (5 Tage bis 3 Jahre alt) fand sich immer Jod, durchschnittlich 0,26 mg, und bei 6 Kindern aus Berlin (Totgeburt bis $1^1/_2$ Jahre) in 5 Fällen durchschnittlich 0,09 mg. In Freiburg, wo der Kropf endemisch vorkommt, war das Gewicht der Schilddrüsen das höchste und ihr Jodgehalt der niedrigste. Im jugendlichen und im kindlichen Alter enthält die Schilddrüse weniger Jod als später; im Greisenalter sehr wenig. Baumann untersuchte auch die Schilddrüsen von Tieren, Hammeln, Hunden, Rindern, Pferden, Schweinen und Kaninchen. Die Schilddrüsen von Hammeln enthielten reichlich, die von Hunden wenig, die von Pferden und Rindern viel Jod. Schweineschilddrüsen waren sehr jodarm, auch die Kaninchenthyreoidea enthielten nicht viel (0,12 in der gesamten Drüse). Baumann stellte dann aus Schilddrüsen einen jodhaltigen Körper dar, den er Thyreoidin nannte und als das wirksame Prinzip der Thyreoidea erklärte. Im allgemeinen darf gesagt werden, daß der Jodgehalt der Schilddrüse dem Kolloidanteil parallel geht, daß mithin das meiste Jod in Schilddrüsenkolloid zu finden ist. Baumann hat auch als Erster den Versuch gemacht, den maßgebenden, jodhaltigen Körper, das Schilddrüsenhormon, darzustellen. Während viele Autoren nach einem tieferen Abbauprodukt eines jodhaltigen Eiweißkörpers suchten, stellte A. Oswald ein Globulin dar, das meist jodhaltig ist und das er Thyreoglobulin nannte. Oswald bemerkte im Gegensatz zu anderen Autoren, daß das Jod in der Schilddrüse nur in organisch gebundener Form und nicht als Jodid vorkomme.

Den Jodgehalt gibt Oswald selbst sehr verschieden an, in normalen Schilddrüsen 0,19—03 %, in Kolloidkröpfen und anderen Strumen 0,04—0,09 %, aber auch bis 0,5 %. Das Schilddrüsenkolloid enthält Thyreoglobulin. Das Jod ist in ihm nicht an die Thyrosingruppe gebunden. Bei langdauernder Thrypsinwirkung zerfällt das Jodthyreoglobulin in niedere Spaltprodukte. Fast alles Jod wird an organischer Bindung gelöst. Ein geringer Teil bleibt und ist Jodothyrin ähnlich. In späteren Mitteilungen gibt Oswald an, daß die Schilddrüse neben jodhaltigen auch jodfreies Thyreoglobulin bilde, daß der jodhaltige Körper an das Kolloid gebunden sei, und in kolloidfreien Kröpfen kein Jod gefunden werde. Bei Kälbern fand er den Jodgehalt der Schilddrüse überhaupt dem Kolloidgehalt ganz parallel, bei Menschen nicht. Nürenberg stellte aus den Schilddrüsen verschiedener Tiere das Oswald'sche Thyreoglobulin her und bemerkte, daß es den größten Teil des Kolloids ausmache. Er spaltete die Substanz auf, fand einen großen Teil der bekannten Eiweißaminosäuren und vermutete das Thyrosin und das Thryptophan jodhaltig, zum mindesten solle das Jod an eine aromatische Aminosäure gebunden sein. Gegenwärtig steht das von Kendall hergestellte Thyroxin im Vordergrund des Interesses. Es soll nach ihm eine Trijodindolpropionsäure sein und enthält über 65 % Jod. Während Oswald alles Jod in der Schilddrüse als organisch gebunden angibt, teilt Mayer-Hermann das Schilddrüsenjod in organisches, Lipoid-Jod und Eiweiß-Jod ein. Nach Bürgi dürfte heute die verbreitetste Ansicht die sein, daß die Schilddrüse das in den Organismus hineingelangende Jod in eine spezifische organische Verbindung überführt, die dann, innersekretorisch an das Blut abgegeben, die bekannten hormonalen Wirkungen ausübt. Blum dagegen vertritt eine andere Auffassung. Nach ihm bildet das Schilddrüsengewebe eine entgiftende Substanz, die in der Drüse verbleibt, dort ihre Aufgabe erfüllt und nur ausnahmsweise an das Blut abgegeben wird. Außerhalb der Thyreoidea soll kein Jodeiweiß existieren. Im normalen Blute soll also kein Jod thyreogenen Ursprunges

vorkommen. Die Schilddrüse speichert Jod. Entfernt man einen Schilddrüsenlappen und gibt Jod, dann nimmt der restierende Teil um 40% an Jod zu. Die anderen Organe enthalten das Jod nur unregelmäßig als anorganisches Salz auch bei Einfuhr von Jodiden in den Organismus. Nur die Schilddrüse setzt es um und speichert es. Angaben über die Höhe des Blutjodspiegels stammen von Kendall, der als Mittelwert 13 γ in 100 ccm Blut angibt. Eine Abhängigkeit des Blutjodspiegels von der Jahreszeit geben Veil und Sturm an, die das normale menschliche Blut für Spätsommer und Herbst 12,8 γ Jod, für den Winter 8,3 γ Jod % durchschnittlich angeben. Untersuchungen von Maurer und Diez, zu gleicher Jahreszeit und mit gleicher Methodik (nach v. Fellenberg) durchgeführt, bestätigen mit dem Befunde eines Mittelwertes von 9,2 γ % das letztere Ergebnis. Veil und Sturm finden bei Kropfträgern bei 60—90% der Fälle Hypojodaemie in der sommerlichen Untersuchungsperiode und im Winter finden sie bei 25% der Kropfträger den Jodgehalt des Blutes unter die Norm herabgesetzt. v. Fellenberg fand zuerst Werte von 13 bis 94 g für den organischen und 0—10 g für den anorganischen Jodanteil im Blute, später (allerdings bei Kretinen) nur 2,1 bis 5,6 Gesamtjod pro 100 g, trotzdem den Patienten jodhaltiges Kochsalz zu der Nahrung gegeben worden war. Veil und Sturm hatten durchschnittlich 65% organisches und 35% anorganisches Jod gefunden. v. Fellenberg findet nur 18% anorganisches Jod. Der Jodgehalt des Armvenenblutes war von dem des Schilddrüsenblutes wenig verschieden (etwas geringer). Nach de Quervain muß gleichviel Jod im Schilddrüsenarterienblute wie im Schilddrüsenvenenblute sein. Maurer und Diez bestimmen den Jodgehalt im Gesamtkörper von Foeten des 3.—5. Schwangerschaftsmonats und finden im Mittel 6,3 γ %. Bei der Untersuchung von einzelnen Organen älterer Foeten (letzte 3 Intrauterinmonate) finden sie neben den schon angeführten Werten für die Schilddrüse besonders hohen Jodgehalt in Milz, Hoden und Ovar. Die Untersuchungen des Blutes Menstruierender führen zu dem interessanten

Ergebnis, daß am ersten Tage der Menstruation eine Steigerung des Jodspiegels von im Durchschnitt 100% festzustellen ist. Diese Ergebnisse befinden sich im Einklang mit denen von Veil und Sturm. Im Blute Schwangerer finden die Verfasser keine Steigerung des Jodspiegels, wenn nicht hohe Werte, die im 7. Schwangerschaftsmonat gefunden werden, eine zu dieser Zeit eintretende Erhöhung des Blutjodspiegels bedeuten, was nicht unwahrscheinlich ist, da gerade um diese Zeit eine Vergrößerung der mütterlichen Schilddrüsen häufig beobachtet wird. Die Untersuchungen Maurers über den Jodgehalt der Kolostralmilch lassen deutlich erkennen, daß der anfänglich hohe Jodgehalt der Milch steil in den nächsten Tagen abfällt, um gegen Ende der ersten Woche nur noch geringe Schwankungen aufzuweisen. Es erscheint dies besonders bedeutungsvoll, weil man nach stattgehabter Geburt ein rasches Zurückgehen des Schwangerschaftskropfes beobachten kann. Die periodischen Schwankungen vollziehen sich in einer der Bestimmung nicht zugänglichen Größenordnung.

In Wirklichkeit haben wir noch keine Vorstellung davon, wie rasch das Jod als Sekret und als Betriebsjod zwischen der Schilddrüse und dem Blute sich verteilt. Nur soviel glaubt Bürgi annehmen zu können, daß nach dem durchschnittlichen Jodumsatz und nach der Höhe des Jodspiegels im Blute der tägliche Jodumsatz im Organismus ungefähr $^1/_{13}$ der gesamten Blutjodmenge darstellt, so daß das Blut sein Jod in etwa 13 Tagen einmal ersetzt. Der gesamte Jodgehalt des Körpers, Schilddrüse und Blut eingeschlossen, wäre nach Kendall mit etwa 10 mg zu bewerten, so daß diese Menge bei einem mittleren, täglichen Verbrauch von 50 g in rund 200 Tagen einmal wechseln könnte.

Über Jodresorption-, Bindung und -Ausscheidung läßt sich nach dem Stande des bisherigen Wissens etwa sagen: Die Jodide werden im Magen kaum, wohl aber vom Duodenum an (auch vom Rectum aus) resorbiert. Ob sich schon hier ein Teil freies Jod bildet (Nitrite), ist nicht sicher zu entscheiden. In die Faeces gelangt nur wenig. Im Blute kreist das so resorbierte Jodid

als solches, zum weitaus größten Teil dissoziiert, daneben teils chemisch an anorganische Substanzen gebunden, teils adsorbiert. In den Geweben ist es chemisch gebunden, teils organisch, teils anorganisch, kann aber nach Bedarf freigemacht werden. Im Urin erscheint es als Jodid, zum kleinen Teil auch als Jodat und zum Teil adsorbiert an anorganische Substanzen. In Form organischer Verbindungen eingegeben, wird es zum Teil schon im Magendarmkanal frei, im ganzen langsamer resorbiert und verschleppt ausgeschieden, als Jodfett mehr denn als Jodeiweiß. Es findet sich dann eine größere Menge gebundenes Jod im Stuhl und vor allem im Urin. Im Blute ist es zum Teil in organischer, zum Teil in ätherlöslicher Form enthalten. Es wird in größerer Menge in den Organen abgelagert und weniger leicht frei. Jodfette haben eine Neuro- und Lipotropie, die bei den äußeren Jodverbindungen gering oder gleich Null (Jodide) ist. Eine Jodspeicherung ist nur mit organischen Präparaten zu erzielen. Unter allen Umständen gelangt von dem im Organismus zurückgehaltenen Jod das meiste immer in die Schilddrüse, die nach unserer heutigen Kenntnis das einzige Organ ist, welches ein jodhaltiges Hormon liefert.

Eigene Untersuchungen im Hinblick auf die Speicherung des Jodes auf Grund der von Fellenbergschen Analysenmethode haben zur Frage bei peroraler Gaben verschiedenartig gebundenen Jodes (Jodkali, Jodtropon) die folgenden Resultate ergeben:

Vergleich der Speicherung von Jod als Jodtropon und von Jod als Jodkali gegenüber dem Normaltiere.

Organe	N* 1	N* 2	1/2	Tr. 1	Tr. 2	Tr. 3	1/3	JK* 1	JK* 2	JK* 3	1/3
Thyreoidea	—	15000	15000	7730	22860	98500	43030	20300	93000	—	56600
Ovar	300	60	180	3000	250	250	1750	320	0	200	260
Uterus	300	25	165	—	—	117	117	461	349	450	420
Leber	18	4	11	920	56	153	370	365	31	19	136
Galle	20	—	20	—	74	13700	74?	362	0	250	306
Niere	8	—	8	—	273	826	550	465	110	182	252
Milz	66	11	39	435	43	111	196	400	57	23	160
Herz	18	13	16	525	34	70	210	140	116	18	91
Gehirn	2	—	2	—	1	4,4	3	15	4?	29	16
Submax.	70	—	70	—	—	—	—	113	0	—	56
Haut	5	12	9	53	35	41	43	325	106	3550	1327
Haare	8	18	13	24	17	2	14	26	9	13	16
Fett	0	0	0	104	—	—	104	3	?	212	108
Lunge	—	—	—	—	39	132	85	292	114	—	203
Harn	0	64	64	730	2630	3230	2200	—	408	980	694
Blutkuchen	33	—	33	3530	138	240	1316?	210	245	540	332
Blutserum	70	—	70	—	355	320	340	295	265	630	397

* Zahlen aus früheren Untersuchungen der Kinder-Poliklinik München

Die Tabellen besagen, daß sich der Jodgehalt am mit Jodkali behandelten Tiere in allen Fällen gegen die Norm erhöht findet. Eine erhebliche Steigerung macht sich in der Haut und in der Niere geltend.

Ob die wesentlich höheren Werte der Schilddrüse tatsächlich auf die Zufuhr von Jod als Jodkali zu beziehen sind, ist angesichts der großen Schwankungen im physiologischen Jodgehalt dieses Organes nicht mit Sicherheit zu sagen. Beim Vergleiche der Jodzahlen in den Organen nach Eingabe von Jodkali und Jodtropon fällt vor allem auf, daß die starke Speicherung von Jod in der Haut, welche bei Jodkali-Tieren festzustellen war, bei Tropon-Tieren nicht in gleicher Masse zu beobachten ist. Dagegen erscheinen die Werte in den inneren Organen: Milz, Herz, Leber bei den Tropon-Tieren nicht unerheblich erhöht, was beides vielleicht darauf hinweist, daß die Speicherung von Jodtropon eine günstigere ist als diejenige von Jodkali. Es wird notwendig sein, auf Grund weiterer Untersuchungen über die Dauer der Speicherung von Jodtropon und von Jodkali in den inneren Organen Aufklärung darüber zu schaffen.

Es sei mir gestattet, Herrn Geheimer Medizinalrat Professor Dr. C. Seitz für die liebenswürdige Überlassung des Themas und Übernahme des Referats, Herrn Assistenzarzt Dr. E. Maurer für die Anregungen und Durchsicht der Arbeit, Herrn Dr. chem. Ducrue für die Anleitung in der Analyse, ergebenst zu danken.

Literatur.

Baumann E.: Zeitschr. f. physiol. Chemie 21, 319; 22, 1.

Blum F.: Zeitschr. f. physiol. Chemie 26, 160.

Bourcet Paul: compt. rend. de l'acad. 128, 768, 1120, 131, 392, 132, 136.

Chatin Ad.: Cpt. rend. de l'ac. des Sciences, Paris, 30, 352, 31, 280, 1850, 82, 128, 1876.

Fellenberg v. Th.: Biochem. Zeitschr. Bd. 142, S. 246, 1923

Fellenberg v. Th.: Biochem. Zeitschr. 139, 371, 152, 116, 128, 132, 135, 141, 154, 172, 185, 160, 210.

Heffter-Bürgi: Handbuch d. exp. Pharmakologie III/1, 1926.

Hirsch: Dissert., München 1926.

Justus Jakob: Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. 170, 501.

Maurer E. u. Diez St.: Münchn. med. Wochenschr. Nr. 1, S. 17, 1926.

Meyer-Hermann E.: Zeitschr. f. physiol. Chemie 156, 249.

Nürenberg A.: Biochem. Zeitschr. 16, 87.

Oswald A.: Zeitschr. f. physiol. Chemie 27, 14.

Oswald A.: Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. 169, 474.

Querwain F. de: Schilddrüsen pathol. bei Gustav Fischer 1926.

Veil und Sturm: Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 147, S. 1925.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich Iwan Dentscheff am 1. Juni 1897 in Suchindol (Bulgarien) als Sohn des Kaufmanns Dentscho Boschkoff. Besuchte das Progymnasium in Suchindol vom Jahre 1908—1912 und absolvierte das Gymnasium in Gabrowo im Jahre 1917 mit dem Zeugnis der Reife. In der Zwischenzeit wurde ich zum Militär eingezogen vom 1. Sept. 1916 bis 22. Okt. 1918 und stand als Reserveoffizier an der Front. Studierte anschließend 3 Semester Jura in Sofia. Das Studium der Medizin begann ich im Sommer des Jahres 1921 an der Universität Wien. Im Jahre 1922 (Wintersemester) bezog ich die Universität München, woselbst ich 1925 das Physikum bestand.